A Monsieur Decaisne,
Hommage Respectueux de l'Auteur,
Ed. Landrin

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

NOUVELLES MÉTHODES D'ANALYSE

POUR LE DOSAGE

DES ALCALOIDES DU QUINQUINA

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

le mars 1877.

pour obtenir le titre de pharmacien de première classe

PAR

Ed. LANDRIN

Licencié ès sciences, Officier d'Académie
Professeur de chimie à l'École Spéciale d'Architecture, au Collége Chaptal
et à l'École municipale J.-B. Say
Directeur du Laboratoire de l'Union Nationale des Chambres syndicales du Commerce
et de l'Industrie

PARIS
IMPRIMERIE DE FÉLIX MALTESTE ET Cie
22, RUE DES DEUX-PORTES-SAINT-SAUVEUR, 22

1877

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

NOUVELLES MÉTHODES D'ANALYSE

POUR LE DOSAGE

DES ALCALOIDES DU QUINQUINA

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

le mars 1877.

pour obtenir le titre de pharmacien de première classe

PAR



Ed. LANDRIN

Licencié ès sciences, Officier d'Académie
Professeur de chimie à l'École Spéciale d'Architecture, au Collége Chaptal
et à l'École municipale J.-B. Say
Directeur du Laboratoire de l'Union Nationale des Chambres syndicales du Commerce
et de l'Industrie

PARIS
IMPRIMERIE DE FÉLIX MALTESTE ET Cie
22, RUE DES DEUX-PORTES-SAINT-SAUVEUR, 22

1877

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE PARIS

MM. CHATIN, Directeur.
BUSSY, Directeur honoraire.

ADMINISTRATEURS

MM. Chatin, Directeur.
Bouis, Professeur.
Baudrimont, Professeur.

PROFESSEURS.

MM.	Chatin	Botanique.
	A. Milne-Edwards	Zoologie.
	Chevallier	Pharmacie galénique.
	Planchon	Histoire naturelle des médicaments.
	Bouis	Toxicologie.
	Baudrimont	Pharmacie chimique.
	Riche	Chimie organique
	Le Roug	Physique.
	Jungfleisch	Chimie organique.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. Regnauld.
Baillon.

PROFESSEUR HONORAIRE : M. Caventou.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. G. Bouchardat.
Bourgoin.

MM. J. Chatin.
Marchand.

M. CHAPELLE, *Sécrétaire.*

Nota. — *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A M. JULIEN DUVERGIER

DIRECTEUR DES AFFAIRES CIVILES AU MINISTÈRE DE LA JUSTICE ET DES CULTES

A M. LE DIRECTEUR

ET

A MES PROFESSEURS

DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

INTRODUCTION



De toutes les substances employées en pharmacie, le quinquina est sans contredit une des plus intéressantes par les nombreuses préparations dans lesquelles il entre, sous forme de poudre, d'extrait, de vin, de sirop ou de teinture.

La découverte si importante de la quinine et de la cinchonine, par Pelletier et Caventou, a montré que l'action thérapeutique de la précieuse écorce est surtout due aux alcaloïdes qui s'y rencontrent, soit libres, soit combinés à des acides organiques. Depuis, les travaux de MM. Hesse, Howard, Henry et Delondre, Guibourt, Pasteur, Pereira, Weddell, de Vry, etc., ont fait voir que la quinine et la cinchonine n'étaient pas les seuls alcaloïdes provenant du quinquina, et qu'on y devait ajouter un certain nombre d'autres bases : quelques-unes bien définies (quinidine, cinchonidine); d'autres au contraire, moins bien connues, presque toujours incristallisables (aricine, quinicine, quinoléine, cinchonicine, paytine, paricine, quinamine, etc.), contenues plus souvent dans les eaux-mères de la fabrication du sulfate de quinine que dans l'écorce elle-même, et résultant de modifications ou d'altérations des principaux alcaloïdes du quinquina.

Quoi qu'il en soit, l'action du médicament étant subordonnée à la présence de certains de ces alcaloïdes, qui s'y rencontrent en proportions très-variables, on conçoit facilement l'importance qu'il y a d'être fixé sur la teneur des quinquinas en principes basiques, pour déterminer leur valeur réelle, tant au point de vue thérapeutique qu'au point de vue commercial.

Différentes méthodes, sur lesquelles je vais revenir, ont été proposées par divers auteurs, pour arriver au résultat proposé; mais, la plupart d'entre elles, sauf les méthodes de MM. Baudrimont, Carles et de Vry, donnant des résultats très-différents entre eux, l'opérateur est très-embarrassé lorsqu'il doit s'arrêter à l'un ou l'autre de ces procédés.

Appelé à la direction du laboratoire de l'Union nationale des Chambres syndicales du commerce et de l'industrie, je me serais trouvé moi-même dans l'incertitude, pour les nombreuses analyses de quinquina que j'ai eu à y faire depuis quelques années, sans le bienveillant concours d'un de mes amis, M. Taillandier, fabricant d'alcaloïdes et chimiste distingué, qui a bien voulu me guider dans ces essais, et qui, m'aidant de son expérience, m'a permis de rendre pratiques dans le laboratoire, des méthodes restées jusque-là purement industrielles.

Ce sont ces méthodes que je vais décrire et qui font l'objet de cette thèse. Sans prétendre à une perfection absolue dans les résultats obtenus, je puis dire qu'ils ont toujours été d'accord avec la pratique. Les importateurs de quinquina, les courtiers, les commissionnaires, les droguistes qui ont eu recours à mon expérience, m'ont rarement adressé des plaintes, les chiffres fournis par mes analyses concordant avec les offres faites par les fabricants de sulfate de quinine, français et étrangers, gens fortement experts en une telle matière, puisqu'une erreur commise dans leur première appréciation peut amener des résultats désastreux pour leurs intérêts.

Pour plus de clarté, j'indiquerai immédiatement les divisions de ce travail :

1° Résumé des méthodes diverses préconisées pour l'analyse des quinquinas ;

2° Méthode de séparation des alcaloïdes, par M. de Vry;

3° Méthode de M. Carles, modifiée par M. Baudrimont;

4° Méthodes nouvelles d'analyse : 1° par l'huile de schiste; 2° par l'alcool; 3° par l'éther;

5° Comparaison des diverses méthodes employées.

Enfin, dans la dernière partie de ma thèse, j'étudierai les procédés que l'on peut employer pour la recherche des alcaloïdes du quinquina, dans les vins médicinaux.

Je serais heureux si les résultats de ce travail pouvaient venir en aide aux pharmaciens, qui désirent s'assurer de la qualité des quinquinas qu'ils emploient. Le prix élevé de ce médicament dû aux guerres intestines qui bouleversent actuellement l'Amérique du Sud, fait que les bons quinquinas sont rares et presque exclusivement réservés aujourd'hui à la fabrication du sulfate de quinine; dès lors, la spéculation rejette dans le commerce pharmaceutique tous les produits d'une belle apparence, mais dont les effets thérapeutiques sont plus que douteux.

PREMIÈRE PARTIE

I. Résumé des différentes méthodes préconisées pour l'analyse des quinquinas.

Dans la quatrième édition du *Dictionnaire des Altérations et des Falsifications* (1), publiée par M. A. Chevallier, avec la collaboration de M. E. Baudrimont, j'ai trouvé à l'article *Quinquina*, un excellent résumé des recherches qui ont été faites par divers auteurs, sur les méthodes d'analyse des quinquinas. J'ai donc cru ne devoir mieux faire que de rappeler presque complétement ce résumé, à titre d'exposé historique, en le faisant suivre de la méthode analytique publiée, en 1871, par M. Carles (2), dans une thèse présentée à l'École de pharmacie.

Le premier procédé, décrit par MM. Chevallier et Baudrimont, est celui de M. Woehler. « Il consiste à épuiser 30 grammes de quinquina pulvérisé, avec de l'eau bouillante additionnée de 4 grammes d'acide chlorhydrique. On filtre, on évapore à siccité, et le résidu est traité par l'eau acidulée avec l'acide chlorhydrique. Les chlorydrates se dissolvent, et le rouge cinchonique reste à l'état insoluble; on précipite la solution par l'ammoniaque, on dessèche et l'on pèse le précipité. La nature de l'alcaloïde est reconnue par l'éther.

« Buchner a modifié ce procédé en faisant bouillir, pendant une demi-heure, 30 grammes de quinquina en poudre, avec 350 grammes d'eau additionnée de 2 grammes d'acide sulfurique; on filtre, on précipite par l'ammoniaque ou par le carbonate de soude; le précipité recueilli sur un filtre, lavé à l'eau froide, est exprimé entre des doubles de papier joseph et séché à l'étuve.

« M. Rabourdin a proposé un moyen de doser les alcaloïdes des quinquinas en utilisant la propriété du chloroforme de dissoudre ces corps au sein d'un liquide aqueux. On prend, par exemple, 20 à 40 grammes de quinquina pulvérisé et tamisé; on les humecte avec une certaine quantité d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique (20 grammes d'acide pour un kilogramme

(1) Un volume, chez Asselin, place de l'École-de-Médecine.

(2) P. Carles, 1871, *Thèse sur les quinquinas.*

d'eau), et on les tasse dans une petite allonge. Une feuille de papier à filtrer est placée à la partie supérieure, et l'on verse de l'eau acidulée pour lessiver la poudre ; l'écoulement des liqueurs est arrêté dès qu'elles passent incolores et insipides ; quand la liqueur est passée, on y ajoute 5 à 6 grammes de potasse caustique et 10 à 15 grammes de chloroforme ; on agite pendant quelques instants et l'on abandonne au repos. Il se fait un dépôt blanchâtre, très-dense, composé de quinine, de cinchonine et de chloroforme, sur lequel surnage un liquide rouge, transparent, qui est décanté : la solution chloroformique est lavée et reçue dans une petite capsule ; par l'évaporation spontanée du chloroforme, les alcaloïdes restent à l'état de pureté ; ils sont recueillis, séchés et pesés.

« M. Riegel a fait des essais comparatifs de quinquinas par les diverses méthodes que nous venons d'indiquer ; et c'est le procédé de M. Rabourdin qui lui a semblé mériter la préférence.

« Ultérieurement, M. Ch. Maître a proposé, pour faire l'analyse du quinquina, le procédé suivant, qui paraît être d'une exécution assez rapide : on fait bouillir, pendant deux heures, 10 grammes de quinquina concassé dans 125 grammes d'eau additionnée de 1 gr. 50 d'acide chlorhydrique. On passe et on renouvelle la décoction, en employant les mêmes doses d'eau et d'acide, et en ayant toujours soin de remplacer, au fur et à mesure, l'eau évaporée. Les deux décoctions sont réunies, évaporées à moitié de leur volume, et traitées par un léger excès d'hydrate de chaux. Le précipité calcaire, recueilli avec soin, est desséché à 100° et traité à deux reprises différentes par l'éther anhydre dans un flacon bien bouché : par évaporation spontanée, l'éther laisse déposer la quinine presque complétement blanche. Le résidu repris par l'alcool à 36° Baumé donne ensuite la cinchonine.

« En 1861, M. Rabourdin modifie le procédé qu'il avait donné dix années auparavant, en cherchant à éliminer le plus possible la matière colorante qui accompagne toujours les alcaloïdes au moment de leur précipitation.

« A la même époque, M. Orrillard imagina un moyen capable de lui donner assez exactement le chiffre total des alcaloïdes contenus dans une écorce de quinquina. Pour cela, il fait une pâte avec 20 grammes de quinquina, 20 grammes de chaux éteinte et quantité d'eau suffisante, pâte qu'il dessèche ensuite assez pour qu'elle puisse être pulvérisée. La matière, introduite dans un flacon à l'émeri, y est agitée pendant un certain temps avec de l'alcool bouillant à 86° en quantité telle, qu'après le refroidissement, la liqueur occupe un volume de 200 cent. cubes. Après repos, on filtre de façon à en recueillir 100 cent. cubes qu'on acidule ensuite légèrement par l'acide sulfurique. On évapore à siccité ; on reprend le ré-

sidu par de l'eau acidulée, on filtre et on précipite les liqueurs par un léger excès de soude caustique : les alcalis précipités sont recueillis sur un filtre, lavés, séchés et pesés. Ils représentent la quinine et la cinchonine contenues en totalité dans 10 grammes d'écorce analysée. Si l'on épuisait ces alcaloïdes par l'éther, on en extrairait la quinine qu'on doserait après évaporation.

« C'est également vers 1861 que M. Schoonbroodt, de Liége, essaya le dosage des quinquinas à l'aide d'une solution titrée de brome. Plus tard (1864), M. Mayer indiqua un autre procédé volumétrique consistant à doser les alcaloïdes du quinquina à l'aide d'une solution d'iodhydrargyrate de potassium ou réactif de Valser ; mais ces deux procédés laissent beaucoup à désirer.

« Soubeiran père a donné autrefois dans son *Traité de Pharmacie*, un procédé d'essai qui n'était qu'une modification avantageuse de celui de M. Guillermond. Le voici en quelques mots : 10 grammes de quinquina réduits en poudre sont mélangés à 5 grammes de chaux éteinte et mis dans un appareil à déplacement pour être épuisés au moyen de 100 grammes d'alcool à 80°. On acidule légèrement les liqueurs à l'aide de l'acide sulfurique. On les évapore à siccité au bain-marie ; on reprend le résidu par l'eau distillée ; on filtre sur un petit tampon d'amiante pour retenir un peu de matière résineuse ; on lave les parois de l'entonnoir pour ne rien perdre du produit ; puis la liqueur et l'eau de lavage sont réunies et introduites dans un tube ou dans un flacon avec leur volume de chloroforme et assez d'ammoniaque pour sursaturer les sulfates alcaloïdiques. On agite ; tous les alcaloïdes passent dans le chloroforme. On laisse celui-ci se séparer ; on l'enlève par décantation et on le chasse ensuite par évaporation ; le poids du résidu donne celui des alcalis organiques du quinquina. En épuisant ce résidu par l'éther, on peut lui enlever la quinine et la doser. Ce procédé, bien conduit, donne de bons résultats.

« *Procédé Glénard et Guillermond.* — En 1860, MM. Glénard et Guillermond substituèrent à toutes ces méthodes d'analyse un procédé quinométrique basé sur l'emploi des liqueurs titrées. Il a joui d'une grande vogue pendant assez longtemps. En voici la description, avec les modifications que la pratique nous a porté à y introduire : 10 grammes de quinquina pulvérisé sont humectés d'eau chaude pour en gonfler les tissus. On y mêle 10 grammes de chaux éteinte, et on ajoute assez d'eau au mélange pour en faire une pâte homogène. On place celle-ci sans en rien perdre, dans une étuve à + 60° environ ; une fois desséchée, la masse est réduite en poudre

et introduite dans un digesteur spécial ou appareil quinométrique. » On verse alors dans cet appareil 100 cent. d'éther pur et, au moyen de manipulations dans le détail desquelles je n'entrerai pas ici, on arrive à dissoudre toute la quinine du quinquina mise en liberté par la chaux, et on obtient une solution homogène de volume déterminé. — On admet dans ce dosage que l'éther ne dissout que la quinine, mais cette opinion est certainement erronée ; il n'est pas douteux qu'on dissout, en même temps que la quinine, des résines, d'autres alcaloïdes et notamment la quinidine. — Quoi qu'il en soit, on prend un volume déterminé du liquide, dans le procédé décrit, et on verse dans ce liquide goutte à goutte une solution titrée d'acide oxalique contenant 1 gr. 944 par litre (ce chiffre représente exactement la proportion d'acide oxalique nécessaire à la saturation de 10 grammes de quinine). — Par un simple calcul, il est clair qu'on pourra déterminer la proportion de quinine dissoute dans les 10 cent. cubes de liquide primitif correspondant à 1 gramme de quinquina, en sachant le nombre de centimètres cubes de liqueur acide qu'il a fallu ajouter à la liqueur quinique, pour la saturer exactement, ce dont on s'assurera au moyen du tournesol.

On pourra encore, comme l'indiquent MM. Chevallier et Baudrimont, verser les 10 cent. cubes de liquide éthéré dans un volume déterminé de la solution acide et achever de titrer le liquide acide non saturé, au moyen d'une solution de soude, de concentration connue. — La différence entre le titre normal et le titre obtenu permettra de calculer la quantité de quinine correspondante à 1 gramme de quinquina.

« Le procédé de Sneider (1868) n'étant qu'une complication de celui de Rabourdin, et celui que Hager (1870) a basé sur l'emploi de l'acide picrique n'étant pas susceptible d'une bien grande exactitude, ne seront pas décrits. Mais il en est un que nous devons à M. Carles et qui mérite, par sa simplicité, d'être rapporté avec soin. Dans son important travail sur les quinquinas, M. Carles a examiné comparativement tous les procédés que nous avons mentionnés plus haut ; après les avoir justement critiqués, voici le mode d'essai qu'il propose :

« Un échantillon moyen d'écorces est réduit en poudre demi-fine et passé au tamis de crin, nous en prélevons 20 grammes et les mêlons intimement dans un mortier avec 6 ou 8 grammes de chaux éteinte préalablement délayée dans 35 grammes d'eau. — Le mélange, étendu sur une assiette, est rapidement sec en été ; mais on arrive à un aussi bon résultat en hâtant la dessiccation à la chaleur du bain-marie. Dès que la poudre a perdu toute humidité apparente, on écrase les grumeaux au pilon, on les tasse assez fortement dans une allonge de verre munie à la base d'une

boule de charpie, et on y verse du chloroforme par affusions répétées. On bouche. Si l'on a bien opéré, 150 grammes environ de chloroforme suffisent. Pour enlever celui qui adhère au marc, on le déplace par l'eau ; et on reçoit la colature dans une capsule. Lorsque tout le chloroforme est écoulé (on observe un temps d'arrêt avant l'arrivée de l'eau), on porte la capsule au bain-marie. Le résidu solide est composé des alcaloïdes, mêlés environ à leur poids de matières résinoïdes ; on sépare les premiers en reprenant à plusieurs fois ce résidu par l'acide sulfurique au 1/10 (10 à 12 cent. cubes suffisent) (1). Cette dissolution, jetée, sur un très-petit filtre mouillé, passe incolore ; on la porte à l'ébullition, et au moyen d'une pipette on y ajoute à ce moment assez d'ammoniaque, d'abord concentrée, puis étendue, pour lui conserver une réaction à peine acide. Toute la quinine cristallise alors à l'état de sulfate et, après refroidissement, forme un gâteau solide. Il ne reste plus qu'à l'égoutter sur un petit filtre double sans plis, à déplacer les eaux-mères par quelques gouttes d'eau, l'exprimer, le sécher entre deux papiers et le peser. Les autres alcaloïdes restent dans les eaux-mères, d'où on les séparera par précipitation : l'éther indiquera leur identité. — Par suite d'une trop grande acidité laissée aux liqueurs, il peut arriver qu'une portion de la quinine soit restée en dissolution. — Dans ce cas, nous ajouterons à ces eaux-mères de l'ammoniaque en léger excès, et retraitons comme ci-dessus les alcaloïdes ainsi précipités. »

II. — Méthode de M. de Vry. — Séparation des différents alcaloïdes de quinquina.

M. de Vry, chargé par le gouvernement hollandais de suivre les progrès des plantations de l'île de Java et des autres colonies hollandaises, où l'on a tenté avec succès d'introduire la culture des quinquinas, s'est beaucoup occupé du titrage des principales écorces commerciales. Ce chimiste a étudié avec succès les diverses méthodes employées dans ces analyses, ainsi que les principales réactions qui peuvent servir à la séparation des divers alcaloïdes; ses travaux sont empreints d'un grand esprit scientifique, et aujourd'hui ses procédés, que nous allons décrire, sont les seuls qui permettent de séparer d'une façon à peu près certaine, dans le laboratoire, la quinine, la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine et la quinoïdine (alcaloïde incristallisable).

(1) On s'assurera, du reste, que l'écorce est épuisée en recevant quelques gouttes de ce chloroforme dans une capsule et les faisant évaporer. Le résidu dissous dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique et additionné successivement d'eau chlorée et d'ammoniaque, renseignera sur ce point.

« La méthode de M. de Vry (1) consiste d'abord à isoler du quinquina les alcaloïdes qu'il contient. Pour cela, on mélange d'abord 100 grammes, ou une plus grande quantité d'écorce pulvérisée, à 25 grammes de chaux éteinte, puis on fait une pâte qu'on dessèche au bain-marie. On place le produit desséché dans un matras; on lui ajoute un kilogramme d'alcool à 94°; on porte à l'ébullition au moyen du bain-marie, puis on laisse refroidir et déposer. Alors on décante le liquide clair, et on traite le marc à deux reprises différentes par 500 grammes de nouvel alcool bouillant. Toutes ces liqueurs sont ensuite additionnées d'un léger excès d'acide sulfurique; puis on les filtre et on les distille jusqu'à ce qu'elles laissent un résidu de 300 grammes environ. Alors on les verse dans une capsule en porcelaine qu'on chauffe au bain-marie pour achever d'évaporer l'alcool; on laisse refroidir, on filtre et on lave tant que la liqueur qui passe reste capable de blanchir par addition de soude caustique. Lorsqu'elle cesse de le faire, on lui ajoute un excès de soude caustique à 36° Baumé, jusqu'à réaction bien alcaline au tournesol. Il en résulte un abondant dépôt blanchâtre, floconneux, résinoïde, qu'on recueille sur un filtre et qu'on lave jusqu'à ce que les eaux de lavage commencent à acquérir une légère amertume. Il suffit de sécher ensuite ce précipité et de la peser; il constitue les alcaloïdes mixtes de M. de Vry.

« Ces alcaloïdes (2) sont la quinine, la cinchonine, la quinidine, la cinchonidine et un autre alcaloïde amorphe soluble dans l'éther, déviant à droite le plan de polarisation, et présentant une certaine analogie avec la quinicine de M. Pasteur. » Ces cinq alcaloïdes pouvant se rencontrer à la fois dans le même quinquina, comme l'a reconnu M. de Vry, et comme je l'ai maintes fois constaté, voici sur quelles propriétés repose leur séparation :

« 1° La grande solubilité de la quinine et de l'alcaloïde amorphe de « l'éther, et l'insolubilité relative de la quinidine (3); de la cinchonine et de « la cinchonidine dans ce liquide;

« 2° La grande solubilité de l'iodo-sulfate de l'alcaloïde amorphe dans l'alcool, et la très-faible solubilité de l'iodo-sulfate de quinine (hérapatite) dans ce liquide;

---

(1) Chevallier et Baudrimont, loc., cit.

(2) *Moniteur Quesneville*, 1873, p. 179.

(3) Nous montrerons plus loin combien sont grandes les précautions qu'il faut prendre pour éviter la solubilité de la quinidine dans l'éther.

« 3° La grande différence de solubilité qui existe entre le tartrate de cinchonidine et les tartrates de cinchonine et de quinidine : le premier étant soluble dans 1265 parties d'eau à 10° cent.; le deuxième dans 35,6 parties à 16° cent., et le troisième dans 38,8 parties à 15° cent.;

« 4° La grande différence de solubilité entre l'iodhydrate de quinidine et les iodhydrates de cinchonine et de cinchonidine dans l'alcool et l'eau.

« Une partie d'iodhydrate de quinine exige 1250 parties d'eau à 15° cent. ou 110 parties d'alcool.

« Une partie d'iodhydrate de cinchonidine exige 110 parties d'eau ou 3 parties d'alcool.

« Une partie d'iodhydrate de cinchonine exige 128 parties d'eau ou 3 parties d'alcool.

« Voici comment ces faits peuvent être appliqués à la séparation et à la détermination des différents alcaloïdes des quinquinas :

« On prend 5 grammes (1) du mélange des alcaloïdes réduits en poudre; on y ajoute 50 grammes d'éther et, après une agitation énergique, on laisse le tout reposer jusqu'au lendemain. Par cette opération, on sépare les alcaloïdes en deux parties : une soluble dans l'éther, une autre insoluble. La partie soluble dans l'éther contient la quinine et l'alcaloïde amorphe et des traces de quinidine et de cinchonidine ; tandis que la partie insoluble contient la cinchonine, la cinchonidine et la quinidine. On sépare les insolubles par filtration; on lave sur le filtre avec de l'éther, puis l'on évapore ou l'on distille la solution éthérée.

A. — *Partie soluble dans l'Éther.*

« On dissout le résidu laissé par l'évaporation de l'éther dans 10 parties d'alcool à 85°, acidulé par 1/20 d'acide sulfurique. Cette liqueur étant soigneusement additionnée d'une solution alcoolique d'iode, il s'y forme un précipité presque instantanément, s'il y a une certaine proportion de quinine. Cette partie de l'expérience est très-délicate, et exige une certaine habileté de manipulation. Si le mélange des alcaloïdes contient une grande proportion de quinine, un précipité noir de quinine hérapatite apparaît immédiatement et guide dans la solution alcoolique de la teinture d'iode; mais si, au contraire, la proportion de quinine est très-faible, il peut arri-

---

(1) C'est la quantité minimum employée dans mes expériences; mais je préfère, quand cela se peut, opérer sur une plus grande quantité.

ver que le précipité ne soit pas immédiat. Dans ce cas on ajoute une petite quantité seulement de la solution alcoolique d'iode, on remue énergiquement avec une baguette de verre, et l'on abandonne la liqueur à elle-même jusqu'au lendemain. S'il y a réellement de la quinine, on la retrouvera alors précipitée sous forme de quinine hérapatite. Le point délicat de ce procédé, c'est d'ajouter assez de la solution alcoolique d'iode, et pas trop. On rassemble le précipité sur un filtre, on le lave à l'alcool absolu, on le dessèche sur du papier buvard, et enfin on le chauffe au bain-marie. Une partie d'hérapatite ainsi séchée contient contient 0,565 de quinine pure.

« Le liquide séparé de l'hérapatite est mélangé avec une solution alcoolique d'acide sulfureux. On transforme ainsi l'iodo-sulfate de l'alcaloïde amorphe en iodhydrate, et la couleur brune disparaît. On neutralise la solution par la soude caustique et on la chauffe au bain-marie pour expulser l'alcool. Le résultat de cette opération est l'alcaloïde amorphe avec des traces de quinidine et cinchonidine, si ces alcaloïdes existaient dans le mélange sur lequel on opère.

B. — *Parties insolubles dans l'éther.*

« Cette matière est mélangée avec 40 parties d'eau chaude et convertie ensuite en sulfate neutre, en ajoutant avec précaution de l'acide sulfurique dilué, de manière à obtenir une solution légèrement alcaline. Dans cette liqueur, on verse une solution de tartrate double de potasse et de soude ; on convertit ainsi les sulfates en tartrates. Après une agitation énergique à l'aide d'une baguette de verre, on laisse reposer jusqu'au lendemain. S'il y a de la cinchonidine en quantité appréciable, elle sera précipitée à l'état de tartrate cristallisé, tandis que les autres tartrates resteront dissous. S'il y en a seulement quelques traces, des stries apparaîtront sur les parties du verre qui auront été frottées par l'agitateur. On rassemble le tartrate de cinchonidine sur un filtre, on le lave avec un peu d'eau, puis on le chauffe au bain-marie. Une partie de ce tartrate correspond à 0,804 de cinchonidine.

« On opère ensuite sur la liqueur séparée par filtration du tartrate de cinchonidine. On y verse une solution d'iodure de potassium et l'on agite fortement avec une baguette de verre. S'il y a de la quinidine en quantité appréciable, on obtiendra un précipité sous forme de poudre cristalline (1)

(1) Si la quantité de quinidine est très-petite par rapport à la quantité de cinchonine, le précipité n'aura pas l'aspect d'une poudre cristalline, mais présentera très-souvent l'apparence d'une résine. Cette différence est causée par la présence d'un peu d'iodhydrate de cinchonine qui peut être facilement enlevé par un lavage à l'alcool.

d'iodhydrate de quinidine. On rassemblera ce précipité sur un filtre, et après l'avoir lavé avec un peu d'eau, on le séchera au bain-marie. Une partie de cet iodhydrate correspond à 0,718 de quinidine anhydre. Si, au contraire, il n'y a que des traces de quinidine, on n'obtiendra pas de précipité ; mais la présence de cet alcaloïde sera décelée par les stries qu'on apercevra aux endroits frottés par l'agitateur.

« La liqueur séparée de l'iodhydrate de quinidine est précipitée par la soude caustique ; l'on obtient ainsi la cinchonine (1). On recueille le précipité sur un filtre, on lave à l'eau, puis on sèche au bain-marie comme précédemment.

« Je sais très-bien que ce procédé est loin d'être parfait. Ainsi, par exemple, le tartrate de cinchonidine et l'iodhydrate de quinine sont un peu solubles dans l'eau froide, ce qui diminue les résultats en quinine et cinchonidine, et augmente la cinchonine. Tout l'avantage du procédé consiste dans la détermination très-exacte de la quantité réelle de quinine que contient une écorce, et l'impossibilité qu'un des cinq alcaloïdes ci-dessus mentionnés puisse échapper à l'analyse. »

Au commencement de cette année (2), le *Moniteur scientifique* a publié un procédé de M. Bernelot Moens, de Bandong (Java). Ce procédé, qui n'est qu'une complication de celui que nous venons de décrire et qui repose, du reste, sur les mêmes réactions, n'offre, à notre avis, aucun avantage sur le précédent, et il présente cet inconvénient de n'être applicable que pour certaines variétés d'écorces riches en quinine et en cinchonine ; nous n'en donnerons donc pas ici la description, qui ne serait à peu près qu'une répétition des procédés de M. de Vry.

III. — Méthode de M. Carles, modifiée par M. Baudrimont.

Il ne nous reste plus, pour terminer cet exposé, qu'à indiquer la méthode de M. Baudrimont, telle qu'il l'a décrite dans le dictionnaire auquel nous venons de faire un si long emprunt, en reproduisant aussi textuellement les considérations qui la précèdent :

« Il est à remarquer que lorsqu'on soumet un même quinquina à

---

(1) J'ai trouvé quelquefois une trace d'un alcaloïde amorphe dans la cinchonine ainsi obtenue. Il pourrait donc y avoir un deuxième alcaloïde amorphe qui serait insoluble dans l'éther.

(2) *Moniteur scientifique*, p. 101 ; 1877.

l'analyse par les diverses méthodes indiquées précédemment, notamment par celles de Soubeiran, de Carles et de Guillermond, on obtient des chiffres tellement différents les uns des autres qu'il en résulte une incertitude bien embarrassante sur la composition de l'écorce employée : ainsi, le procédé de Soubeiran est bon, mais il ne donne pas la quinine à l'état de sulfate cristallisé ; celui de Guillermond fournit toujours un chiffre trop élevé, et, quoique très-pratique, il peut conduire à des erreurs formidables. Celui de M. Carles, de l'avis de tous ceux qui l'ont pratiqué, laisse beaucoup à désirer ; d'abord parce que le quinquina est loin d'être épuisé par le chloroforme, dont la proportion indiquée est insuffisante ; ensuite la saturation par l'ammoniaque est très-difficile à conduire, à moins d'une grande habitude des manipulations ; enfin, le sulfate de quinine n'est pas aussi insoluble dans le sulfate d'ammoniaque que le prétend M. Carles.

« Il résulte de tout ceci que l'essai commercial des quinquinas, suivant qu'il est fait par telle ou telle méthode, produit des écarts de chiffres si considérables, que vendeurs et acheteurs ne savent plus à quoi s'en tenir. Nous croyons cependant qu'en combinant les modes d'essai connus, il est possible d'en tirer un moyen de titrage supérieur à tous les autres et présentant une exactitude suffisante. Voici celui que nous pratiquons constamment :

« 1° On prépare un mélange de 30 grammes de quinquina réduit en poudre et de 15 grammes de chaux éteinte, mélange dont on fait une pâte homogène à l'aide de suffisante quantité d'eau. On dessèche la pâte dans l'étuve à 60°, puis, sans en perdre une parcelle, on la tasse légèrement dans l'allonge d'un digesteur à épuisement continu. — On place dans le ballon inférieur du digesteur 100 cent. de chloroforme pur, non acide. — L'appareil étant bien fermé, on porte le ballon inférieur à la température de 65 à 70° et l'on maintient cette température pendant 40 à 50 minutes ; le chloroforme aura alors épuisé complétement le quinquina. On s'en assurera en cessant de chauffer l'appareil et en recueillant une goutte de liquide à l'extrémité de l'allonge : cette goutte évaporée ne devra pas laisser de résidu.

« 2° On agitera alors le chloroforme refroidi, avec 30 centimètres cubes d'acide sulfurique à 49 millièmes. Après séparation des deux liquides, l'eau acide surnageant sur le chloroforme, on prendra exactement 1 centimètre cube de celle-ci, à l'aide d'une pipette bien jaugée, et on procédera au titrage de ce liquide acide, à l'aide du tournesol et d'une liqueur alcaline titrée. On répétera cet essai trois ou quatre fois de suite, pour avoir une bonne moyenne. Le calcul, déjà établi pour l'essai quinométrique, indiquera facilement la richesse du quinquina en alcaloïdes.

« 3° Cela fait, on prendra 20 cent. cubes de la liqueur acide surnageant sur le chloroforme ; on les placera dans une capsule en porcelaine, et on leur ajoutera le volume de liqueur alcaline titrée normale qui devra les saturer exactement, d'après les indications fournies par l'opération précédente, en s'assurant toutefois que le liquide est devenu neutre au tournesol. Si l'on évapore ensuite ce liquide jusqu'à ce qu'il commence à se recouvrir d'une légère pellicule cristalline, il abandonnera par refroidissement tout son sulfate de quinine sous forme de houppes soyeuses. En recueillant ces cristaux sur un filtre, les lavant et les séchant comme l'indique le procédé Carles, on aura ainsi le poids du sulfate de quinine cristallisable.

« 4° En reprenant ce sulfate de quinine, l'ajoutant aux eaux-mères d'où on l'a tiré, et dissolvant le tout à l'aide de quelques gouttes d'eau acidulée, on pourra précipiter cette nouvelle solution par un léger excès d'ammoniaque, de façon à en obtenir tous les alcaloïdes, afin de les soumettre enfin au procédé analytique de M. de Vry.

« On voit par là que ce nouveau mode d'essai des quinquinas, en condensant ceux de Guillermond, Carles et de Vry, offre toutes les conditions de sûreté et de rapidité désirables. Il a sur celui de Guillermond l'avantage d'opérer dans une liqueur aqueuse non éthérée ; il modifie heureusement celui de Carles, en permettant l'épuisement complet du quinquina en évitant les tâtonnements qu'exigeait la saturation de la liqueur acide par l'alcali. Enfin, il permet d'employer encore la méthode analytique si exacte de M. de Vry, si l'on jugeait utile d'y recourir. »

J'ai ainsi passé en revue les différents procédés qui ont été proposés, depuis une vingtaine d'années, pour analyser les quinquinas ; avant d'entrer dans la comparaison et la discussion de ces procédés, je vais décrire, dans la seconde partie de cette thèse, trois nouvelles méthodes analytiques, dont deux se rapprochent des travaux de quelques auteurs dont j'ai parlé, mais dont une, complétement industrielle, en diffère totalement.

DEUXIÈME PARTIE

I. — Méthode d'analyse fondée sur le traitement des quinquinas par l'huile lourde de schiste.

Le premier procédé que je vais maintenant exposer pour doser aussi exactement et aussi minitieusement que possible les alcaloïdes contenus dans le quinquina, s'applique seulement aux alcaloïdes susceptibles de donner avec l'acide sulfurique (1) des sels cristallisables ; il est, comme je l'ai dit, un diminutif des procédés employés dans l'industrie pour extraire ces mêmes alcaloïdes des diverses écorces de quinquina qui sont importées en France. — Essentiellement pratique, il peut être employé dans les laboratoires aussi facilement que tous les procédés que j'ai décrits, et il a sur eux l'avantage incontestable de diminuer les chances d'erreur, en permettant au chimiste d'opérer sur une grande quantité de matière, condition indispensable, croyons-nous, pour donner aux commerçants et aux industriels une idée très-exacte de la valeur des marchandises qu'ils ont à vendre ou à acheter.

Avant d'entrer dans le détail de cette méthode, nous croyons devoir insister vivement sur l'importance de l'échantillonnage du quinquina : la valeur d'une écorce est essentiellement variable ; elle change d'un suron à l'autre, et même dans un seul suron elle peut présenter des variations, suivant qu'on examine l'écorce en gros morceaux, en menus morceaux ou en poussières. Ces dernières, notamment, sont généralement bien plus riches en alcaloïdes. De là, la nécessité, lorsqu'on veut formuler une appréciation exacte sur la valeur d'un lot ou d'une partie de quinquinas, de prélever un échantillon moyen sur chaque suron, de réunir toutes ces parties, et non-seulement de les mêler, mais encore de pulvériser toute la masse et de la passer au tamis très-fin. Alors seulement on sera certain d'avoir un échantillon représentant une moyenne vraie des quinquinas à analyser.

J'admets par conséquent qu'on ait pris tous les soins dont je viens de parler, dans l'échantillonnage, et je me propose de déterminer la valeur commerciale d'un échantillon ainsi prélevé. — Mes analyses sont faites

(1) La détermination de l'alcaloïde incristallisable (quinoïdine de M. de Vry) n'offre aucun intérêt, au moins au point de vue industriel, cet alcaloïde restant perdu dans les eaux-mères de la fabrication du sulfate de quinine.

ordinairement sur 400 grammes de matière ; néanmoins, cette proportion peut être plus faible et réduite à 300 ou 200 grammes. Tous les nombres que je vais donner se rapportant à 400 grammes, on pourra déduire, par de simples proportions, les quantités de réactifs que l'on doit employer en prenant des parties plus faibles. Les 400 grammes de quinquina sont placés dans une bassine de cuivre et mélangés avec de l'eau chargée d'acide sulfurique.

J'emploie ordinairement dans ce premier traitement 400 cent. cubes de liqueur acide centésimale (100 grammes d'acide sulfurique dans un litre d'eau), et j'y ajoute une quantité suffisante d'eau pour former avec le quinquina une bouillie un peu claire.

Toute la masse est chauffée jusqu'à ébullition pendant vingt minutes, en ayant soin d'ajouter une nouvelle quantité d'eau, si cela est nécessaire, pour qu'à la fin de l'ébullition, le quinquina soit à consistance légèrement épaisse. Pendant l'opération, il est indispensable de remuer constamment le quinquina, pour éviter qu'il ne s'attache et brûle au fond de la bassine (1).

La masse demi-liquide est ensuite jetée dans un grand entonnoir en verre ou en étain dont on a fermé l'orifice avec une mèche de coton ; le liquide s'écoule et passe à peu près clair dans le récipient où on le recueille. Lorsque tout le quinquina est tassé sur l'entonnoir, on commence à le laver lentement à l'eau chaude, de manière à déplacer toutes les substances solubles, et l'on continue ainsi les lavages jusqu'à ce que le liquide qui filtre ne soit presque plus coloré.

Au reste, on s'assure que le lavage est terminé lorsqu'en prélevant une petite quantité de liquide filtré, ce liquide ne donne plus qu'un changement de couleur avec l'ammoniaque, sans formation de louche blanc ou de précipité.

Cette première opération terminée, on verse de nouveau dans la bassine le quinquina épuisé, et on le traite une seconde fois par l'eau acide bouillante, pendant vingt minutes, en ayant soin de prendre toutes les précautions que j'ai indiquées dans la première opération.

Dans ce deuxième traitement, j'emploie seulement 200 cent. cubes de liqueur acide centésimale, mêlés à une quantité d'eau suffisante.

La matière épuisée est encore jetée sur l'entonnoir et lavée à l'eau bouillante. — Si le premier traitement a été bien fait, il ne reste plus que très-

---

(1) J'emploie ordinairement à cet usage un bâton ou une règle de bois, corps mauvais conducteur de la chaleur, et par suite plus facile à manier.

peu d'alcaloïdes dans le quinquina, et le second lavage s'effectue très-rapidement.

Cependant il existe des quinquinas qui sont très-difficilement attaqués et qui donnent encore beaucoup d'alcaloïdes dans le second traitement ; dans ce cas, qui, du reste, est très-rare, il est nécessaire de traiter une troisième fois les écorces avec une eau acide contenant seulement 100 cent. cubes de liquide normal. Ces traitements terminés, on réunit toutes les liqueurs filtrées, toutes les eaux de lavage, toutes les petites portions de liquide qui ont servi aux essais par l'ammoniaque, et l'on place le tout dans la bassine de cuivre dans laquelle on a fait les opérations précédentes ; si le liquide occupait dans la bassine un trop grand volume, on le concentrerait à une douce chaleur. Mais il faut autant que possible éviter cet excès, de petites portions de sels cristallisables pouvant passer à l'état de sels incristallisables sous l'influence d'une ébullition prolongée.

On a ainsi, dans une grande masse d'eau, tous les principes du quinquina solubles dans l'acide sulfurique, c'est-à-dire les alcaloïdes cristallisables et incristallisables, les résines, les principes tanniques et autres matières peu connues ou indéterminées.

On ajoute à ce liquide des cristaux de carbonate de soude, peu à peu, de manière à éviter une trop vive effervescence. On précipite ainsi tous les alcaloïdes qui restent en suspension dans le liquide, en même temps qu'il se forme du sulfate de soude qui reste en dissolution. Il faut avoir soin de ne pas mettre un trop grand excès de carbonate de soude qui, attaquant les huiles de schiste et les émulsionnant, serait un obstacle aux autres opérations.

La précipitation étant terminée et la mousse qui s'est produite à la surface du liquide par la saturation ayant disparu, on verse dans la bassine deux litres d'huile de schiste et on chauffe toute la masse liquide. La couche inférieure ne tarde pas à entrer en ébullition; à partir de ce moment, on chauffe pendant vingt minutes en ayant soin d'agiter constamment, de manière à renouveler les surfaces de contact des couches de liquide. L'huile de schiste dissout ainsi tous les alcaloïdes, abandonnant dans le liquide aqueux la plus grande partie des sels et des principes résineux, albuminoïdes et tanniques.

On laisse refroidir le liquide jusqu'à 40 ou 50°, et l'on décante alors l'huile de schiste qui surnage. L'opération est un peu délicate; pour la réussir, on prend une cuillère à pot qu'on enfonce lentement dans l'huile jusqu'à ce que ses bords viennent affleurer, puis dépasser légèrement la

surface du liquide ; l'huile entre dans la cuillère et, lorsqu'elle est pleine, on transvase le liquide dans un flacon de cinq litres.

Lorsqu'on arrive aux dernières portions d'huile, on les fait passer dans la cuillère, en maintenant celle-ci dans la position déjà indiquée et en soufflant à la surface du liquide. On a ainsi un mélange d'eau-mère et d'huile qu'on sépare par décantation, en le versant dans un entonnoir à robinet.

S'il y avait un peu d'huile émulsionnée, on la séparerait de l'eau alcaline, par filtration dans un filtre préalablement mouillé avec de l'huile de schiste.

Ce premier lavage à l'huile terminé, on en recommence un second dans des circonstances tout à fait identiques avec deux litres d'huile de schiste qu'on sépare comme précédemment, avec les mêmes précautions, et qu'on réunit à la première portion. On a ainsi dans le même flacon quatre litres d'huile contenant en dissolution tous les alcaloïdes du quinquina. Cette première partie de l'analyse terminée, il ne reste plus qu'à traiter ces huiles pour en extraire les alcalis à l'état de sulfates.

Pour opérer cette séparation, on verse dans l'huile un mélange de 200 cent. cubes d'eau et de 100 cent. cubes de liqueur sulfurique centésimale, on agite vivement l'huile et l'eau acide pendant un quart d'heure environ, puis on laisse reposer et l'on sépare l'eau acide de l'huile qui surnage. Cette séparation se faisant mieux à une température de 30 à 40°, il faut opérer les lavages à l'eau acide, autant que possible immédiatement après les opérations précédentes, ou bien encore, si l'huile est refroidie, avec de l'eau acide bouillante.

On pourrait mettre les eaux acides avec l'huile, et les séparer sur un entonnoir fermé par un bouchon en verre; mais pour opérer plus rapidement, je préfère employer un bouchon percé de deux trous dans lesquels j'engage deux tubes en verre, l'un plongeant jusqu'au fond du vase et l'autre affleurant la base du bouchon. Pour se servir de ce petit appareil, on bouche les tubes avec deux doigts, et l'on ferme le flacon. Puis on le renverse doucement en maintenant toujours les deux tubes fermés. Retirant alors les deux doigts, l'air entre par l'un des tubes dans le flacon, et le liquide acide s'écoule par l'autre. Lorsqu'il s'est complétement écoulé, on ferme de nouveau les deux tubes avec les doigts et l'on replace le flacon dans sa position première. Cette petite manœuvre s'opère facilement et évite des transvasements inutiles.

Je répète un second lavage dans des conditions tout à fait identiques, avec les mêmes proportions d'eau et d'eau acide.

Puis enfin, par un troisième lavage avec 100 cent. d'eau et 50 cent. d'eau acide, j'enlève les traces d'alcaloïdes qui pourraient rester dans l'huile et qui auraient échappé aux deux premiers lavages.

Les eaux des deux premiers lavages sont alors réunies et filtrées sur un filtre préalablement mouillé, pour séparer l'huile qu'elles pourraient contenir. On fait la même opération, pour l'eau acide provenant du troisième lavage de l'huile.

On obtient ainsi deux solutions : l'une que j'appellerai A, et dans laquelle se trouvent presque tous les alcaloïdes à l'état de sulfates acides ; l'autre, que j'appellerai B, et qui contient, au contraire, très-peu de matières en dissolution.

Les deux liquides sont d'abord traités d'une façon identique ; on les fait bouillir, puis on les sature exactement avec de l'ammoniaque. Comme cette opération est assez délicate, on peut avoir recours à l'excellent procédé de M. Baudrimont, qui consiste à prélever 10 c. cubes de liquide, par exemple, et à les saturer avec une liqueur ammoniacale contenue dans une burette graduée et qu'on verse goutte à goutte. Connaissant le volume de liquide alcalin, ajouté à 10 cent. cubes, on en déduira facilement le volume de ce même liquide, qu'on doit ajouter pour neutraliser exactement toute la liqueur.

La neutralisation faite (avec un peu d'habitude on s'en aperçoit aisément au changement de coloration de la liqueur et au dépôt de résines qui se forme immédiatement), on laisse refroidir les liqueurs. Si le quinquina est un peu riche, il se forme immédiatement des cristaux abondants dans la liqueur A ; on chauffe alors de nouveau les liqueurs jusqu'à l'ébullition, et on les filtre rapidement. Cette cristallisation partielle est importante, car elle détermine une précipation complète des résines et une clarification immédiate des liquides qui, sans cela, risqueraient fort de passer troubles à travers les filtres. On laisse de nouveau refroidir les liqueurs ; les alcaloïdes sulfatés cristallisent (1) en A, tandis qu'en B, il ne se forme qu'un léger louche ; et même, dans la plupart des cas, le liquide reste clair.

Reprenant le liquide A refroidi, on le filtre sur de la toile, on lave légèrement à l'eau froide les alcaloïdes, et on tord le filtre pour enlever l'excès d'eaux-mères. On détache le précipité du filtre, on le sèche à 100°, on le pèse, et on a ainsi un poids P de sulfates cristallisables que l'on met de côté.

---

(1) Généralement ces premiers cristaux sont du sulfate de quinine pur, mais il n'en est pas toujours ainsi, notamment pour les quinquinas de qualité inférieure et même de qualité moyenne.

On réunit ensuite les eaux-mères et les eaux de lavage de cette opération au liquide B, filtré pour le débarrasser des ses résines, et on y ajoute de l'ammoniaque en excès qui précipite tout le restant des alcaloïdes.

On filtre ces alcaloïdes sur une toile, on les lave légèrement à l'eau froide, puis on les presse fortement dans le filtre pour enlever autant que possible l'eau interposée qui contient de l'ammoniaque et des matières étrangères en dissolution.

On reprend ces alcaloïdes par de l'eau acide et on les dissout de manière à ne pas avoir d'acide en excès ; si, néanmoins, on ajoutait un peu trop d'acide, il serait facile de ramener le liquide à neutralisation parfaite en y versant quelques gouttes d'eau ammoniacale. On filtre dans un petit filtre, préalablement échauffé avec de l'eau bouillante, pour séparer la petite quantité de résine qui peut encore rester en dissolution, on laisse refroidir la solution, et les derniers sulfates cristallisables se déposent ; on les filtre, on les lave légèrement, on les sèche et on les pèse.

On a ainsi un poids P' de sulfate provenant de notre dernière opération, que nous appellerons *sulfaltation* (1).

Il est évident que la somme P + P' représentera exactement la quantité de sulfate cristallisables contenus dans 400 grammes du quinquina employé. — En général, P' est très-petit par rapport à P (2) ; ainsi, dans deux analyses faites sur 300 grammes de quinquina, on a trouvé :

P =	4,975	P =	2,955
P' =	0,400	P' =	0,550
	5,375		3,505

Soit pour le premier échantillon :

Sulfates cristallisables pour mille : 17,91.

Et pour le deuxième :

Sulfates cristallisables pour mille : 11,68.

Il ne nous reste plus qu'à déterminer la quantité de sulfate de quinine contenue dans les sulfates cristallisables, formés, d'après M. de Vry, d'un mélange de sulfate de quinine,

— quinidine,
— cinchonine,
— cinchonidine.

(1) En conservant les liquides filtrés et en y ajoutant les eaux de lavage, on pourrait obtenir l'alcaloïde incristallisable en le précipitant par un excès d'ammoniaque.

(2) En moyenne, le rapport de P à P' est de 10 à 1.

Pour effectuer cette séparation, on se base sur la propriété qu'a la quinine de se dissoudre avec une facilité extrême dans l'éther à 65°, à l'exclusion de toutes les autres bases, si la quantité d'éther est exactement calculée pour dissoudre un poids maximum de quinine (1).

Voici donc comment on opère : on pèse 1 gramme des sulfates obtenus dans les opérations précédentes ; on le mélange dans un très-petit flacon avec 8 grammes d'éther et 2 grammes d'ammoniaque, et on agite. Si les sulfates sont formés de sulfate de quinine pur, tout se dissout et la liqueur devient incolore ; si, au contraire, il y a d'autres alcaloïdes, ceux-ci ne se dissolvent pas et restent en suspension dans le liquide éthéré. — On laisse alors les matières en contact pendant 24 heures, temps nécessaire pour que la quinidine en partie dissoute dans l'éther, s'il y en a, cristallise sur les parois du flacon, puis on filtre rapidement sur un linge, on lave plusieurs fois avec le liquide filtré, on presse le filtre pour extraire tout le liquide qu'il peut contenir, on sèche le précipité et on le pèse. — On calcule le poids d'alcaloïdes obtenu à l'état de sulfates, en se rappelant que 75 d'alcaloïdes correspondent aussi exactement que possible à 100 de sulfates.

Ainsi, dans le premier exemple que nous avons donné plus haut, l'essai à l'éther a donné :

Alcaloïdes insolubles dans l'éther. . .	0,204
Correspondant à sulfates cristallisables.	0,268

Donc, dans 1 gramme, il y a 1 gr. 000 — 0,268 = 0,632 de sulfate de quinine ;

Et par conséquent, pour mille, il y aura en sulfate de quinine :

$$0,632 \times 17,91 = 11,31.$$

En général, comme les sulfates obtenus dans la première cristallisation sont plus riches en sulfate de quinine que les sulfates obtenus par la sulfatation, j'essaye séparément les deux produits. — L'essai à l'éther est donc fait d'abord sur 1 gramme pour les sulfates cristallisables, puis sur tous les sulfates obtenus dans la sulfatation ; les deux résultats sont ensuite ajoutés et fixent la teneur du quinquina en sulfate de quinine (2).

---

(1) Il est extrêmement important, dans les opérations que nous venons d'indiquer, d'employer de l'éther à 65°, car la quinidine se dissout en même temps que la quinine dans l'éther à 62° ; dans le cas de quinquinas à quinidine, il se produirait donc de très-grandes différences par l'action de l'un ou l'autre de ces réactifs, et cela, avec une facilité extrême.

(2) Il est bon, dans l'essai de la sulfatation, de n'employer que 6 grammes d'éther, car les

Ce procédé est, comme on le voit, un peu long ; mais je pense que c'est le seul reproche que l'on puisse lui adresser, et je me hâte, du reste, d'ajouter qu'avec un peu d'habitude, les opérations qu'il comporte se font en beaucoup moins de temps qu'on pourrait le supposer. Ainsi, au laboratoire de l'Union Nationale, où je fais journellement ces essais, je mets en moyenne un jour pour faire une analyse, si j'ai plusieurs échantillons à analyser ensemble ; dans le cas où l'on n'aurait à faire qu'une seule analyse, il faudrait compter environ deux journées ; encore ne serait-il pas nécessaire d'y consacrer tout son temps. — Au surplus, je crois que de telles considérations ne peuvent arrêter le chimiste consciencieux, plus soucieux de l'exactitude des résultats qu'il obtient, que du temps qu'il met à les trouver.

II. — Méthode d'analyse fondée sur la solubilité des alcaloïdes dans l'alcool.

Comme il n'est pas toujours facile de se procurer de l'huile de schiste dans les laboratoires, et comme les manipulations faites avec cette matière sont longues et sales ; comme, de plus, l'ébullition de l'huile pendant plusieurs heures exhale des odeurs désagréables et suffocantes, j'ai songé à remplacer l'huile de schiste par l'alcool en adaptant à ce nouveau procédé, qui est à la fois une modification de la méthode analytique de M. de Vry et de la méthode précédente, la plupart des manipulations que je viens d'exposer.

Je vais donc donner une description de cette méthode en renvoyant à ce que j'ai déjà dit plus haut, pour la seconde partie de l'analyse.

L'analyse se fait sur 400 grammes de matière ou sur une plus petite quantité de quinquina. On traite les écorces finement pulvérisées par une solution d'acide sulfurique au centième, et on épuise ces écorces absolument comme on l'a fait dans la méthode précédente.

Les liqueurs de lavage réunies, on précipite les alcaloïdes en partie, à chaud, par le carbonate de soude, et en partie par un lait de chaux en excès, puis on laisse déposer le précipité.

---

8 grammes ordinairement employés, sont calculés pour dissoudre leur poids maximum de quinine ; et, comme les sulfates de la sulfatation contiennent presque toujours des sulfates étrangers et notamment du sulfate de cinchonine, on risquerait de dissoudre une partie de ces alcaloïdes, en employant le poids ordinaire d'éther. Pour les bons quinquinas, les sulfates de la neutralisation sont complétement formés de sulfate de quinine. Les sulfates de la sulfatation contiennent au contraire très-peu de quinine.

On jette sur un filtre en papier le précipité obtenu, ainsi que les eaux-mères, et on lave avec de l'eau le vase dans lequel on a fait la précipitation, de manière à entraîner sur le filtre toutes les matières insolubles, puis on lave légèrement à l'eau froide. — Le filtre et le précipité sont ensuite séchés à l'étuve ; mais il ne faut pas pousser trop loin cette dessiccation, car elle rendrait les opérations ultérieures plus difficiles. On jette les matières ainsi séchées dans une allonge fermée avec des mèches de coton, en ayant soin de bien diviser la masse ; on arrive facilement à ce résultat en coupant le filtre en petits morceaux avec des ciseaux, et en les répartissant dans le précipité calcaire. Il ne reste plus qu'à épuiser ce précipité par l'alcool bouillant, qui dissout tous les alcaloïdes. — Pour user moins d'alcool, on peut employer, de préférence à cette disposition, le digesteur Payen, ou une allonge en verre, comme l'emploie M. Baudrimont dans l'épuisement des quinquinas par le chloroforme, ou bien on peut encore opérer comme M. de Vry.

Lorsqu'on suppose l'opération à peu près terminée, on s'en assure en prélevant une petite quantité d'alcool filtré, on y ajoute quelques gouttes d'eau acide et on évapore pour chasser l'alcool ; si l'adjonction de l'ammoniaque dans le liquide concentré donne un précipité blanc d'alcaloïdes, c'est que l'épuisement n'est pas complétement terminé.

On le termine alors, puis réunissant toutes les liqueurs alcooliques, on les concentre après avoir ajouté de l'eau chargée d'acide sulfurique (100 cent. cubes de liqueur centésimale pour 400 grammes de quinquina). — La concentration poussée suffisamment loin pour que l'alcool soit complétement chassé de la dissolution, on neutralise exactement la liqueur par l'ammoniaque pour séparer les résines, qui sont en bien moins grande quantité que dans le procédé précédent; on filtre et on laisse cristalliser les sulfates (1).

On sépare ces sulfates par filtration sur un linge, et, dans la liqueur filtrée, on ajoute un excès d'ammoniaque qui précipite les alcaloïdes non cristallisés. — On sulfate ces alcaloïdes avec les mêmes soins qu'on a décrits plus haut, dans la méthode à l'huile de schiste, on les fait cristalliser et on les pèse. — On a ainsi deux poids de sulfates qu'on ajoute, et dont la somme donne la teneur du quinquina en sulfates cristallisables.

Pour savoir ensuite combien ces sulfates contiennent de sulfate de quinine, on fait l'essai à l'éther, et sur la neutralisation, et sur la sulfatation.

---

(1) Par économie, toute la première partie de l'évaporation se fait dans un récipient où l'on recueille les vapeurs d'alcool condensé.

La méthode de traitement des quinquinas à l'alcool est aussi précise que la précédente ; du moins, elle m'a donné toujours des résultats identiques avec ceux obtenus par le traitement à l'huile.

III. — Méthode d'analyse fondée sur la solubilité des alcaloïdes dans l'éther. Procédé de Guillermont, modifié.

J'ai déjà dit plus haut que les objections que l'on pouvait adresser aux deux procédés dont je viens de donner la description, étaient la longueur des opérations et la quantité relativement considérable de quinquina employé, qui faisait de mes procédés des méthodes plutôt industrielles que scientifiques. Comme j'ai déjà fait raison de ces objections, je n'y reviendrai pas, et je me contenterai de décrire un troisième procédé d'analyse qui, du reste, n'est que le procédé de Guillermond modifié et auquel on a adapté une partie des opérations précédemment exposées, opérations qui permettent de faire le dosage des alcaloïdes sous forme de sulfates. Ce procédé peut être facilement employé dans le laboratoire ; il présente beaucoup d'analogie avec celui de M. Baudrimont, mais il en diffère par l'emploi de l'éther, dissolvant proposé par Guillermond, et par la proportion de matière employée dans l'analyse.

Voici en quoi il consiste :

On prend 100 grammes ou au minimum 50 grammes de quinquina finement pulvérisé (c'est, en général, sur ces dernières proportions que j'agis), puis on les mélange avec 20 ou 10 grammes de chaux éteinte, et on ajoute une quantité suffisante d'eau pour former avec la masse une pâte homogène à consistance de bouillie épaisse.

On met le mélange ainsi formé dans une capsule en porcelaine, et l'on place le tout sur le bain-marie, pour dessécher suffisamment le quinquina. Il est nécessaire de ne pas sécher trop la matière, car elle deviendrait très-difficile à épuiser par l'éther ; pour opérer dans de bonnes conditions, il faut qu'après une heure de dessiccation, elle soit encore un peu humide. Par ce traitement, on décompose tous les sels que forment les alcaloïdes avec les acides organiques, et on met les premiers en liberté. — Le quinquina est alors retiré de la capsule et placé dans un flacon d'un litre et demi environ ; puis on y ajoute à peu près un demi-litre d'éther, et on agite vivement le mélange pendant un quart d'heure.

On laisse reposer le liquide, le quinquina tombe au fond du flacon et l'on peut décanter très-facilement l'éther qui surnage. On met cet éther dans un autre flacon d'un litre, bouché à l'émeri, et on verse en même temps un mélange de 15 centimètres cubes de liqueur centésimale d'acide sulfurique et de 10 centimètres cubes d'eau; on agite vivement tout le liquide pendant deux ou trois minutes. L'acide sulfurique, en lavant l'éther, entraîne tous les alcaloïdes à l'état de sulfates; donc, si l'on sépare par décantation, au moyen d'un entonnoir à robinet, le liquide aqueux de la partie éthérée, on aura dans l'eau acide tous les alcaloïdes extraits du quinquina par l'éther. Se servant alors du même éther, on agite de nouveau le quinquina, pendant un quart d'heure, avec ce liquide; on décante, et l'on répète le même traitement avec l'eau acide qui a servi dans la première opération, et qui contient déjà des alcaloïdes. Ces lavages doivent être répétés quatre fois, mais on doit changer la composition des eaux acides, pour les derniers lavages.

Tandis que dans les deux premiers lavages on emploie, comme nous l'avons dit, 15 centimètres cubes de liqueur centésimale et 10 cent. cubes d'eau, le troisième et le quatrième lavage doivent être faits avec 10 centimètres cubes d'eau et 10 cent. cubes de liqueur acide, et le quatrième et cinquième lavage, avec 10 centimètres cubes d'eau et seulement 5 centimètres cubes de liqueur acide (1).

Lorsque tous ces lavages ont été opérés, on réunit les trois liqueurs acides contenant tous les alcaloïdes à l'état de sulfates; on a donc en tout 60 centimètres cubes de liquide.

On fait bouillir, pendant quelque temps, pour chasser le petit excès d'éther que le liquide contient toujours, puis on ajoute, goutte à goutte, de l'eau ammonicale, de manière à arriver à une neutralisation parfaite de la liqueur bouillante. Cette neutralisation peut être obtenue, comme précédemment, avec succès, en prélevant une petite portion du liquide acide et en déterminant, par un essai alcalimétrique, la quantité d'eau alcaline qu'il faut ajouter pour obtenir un liquide neutre. De cet essai, on déduit la quantité exacte d'eau ammoniacale qu'il faut ajouter à toute la masse pour la neutraliser. Cette neutralisation détermine la séparation d'une petite quantité de résine bien moindre que dans les essais précédents. L'éther dissout, en effet, une très-faible proportion de ces résines; l'alcool en dissout un peu

(1) Tous ces nombres sont le fruit d'une longue expérience; ils sont calculés et proportionnés de manière à obtenir un lavage complet de l'éther. En général, le quatrième et le cinquième lavage ne donnent plus que des traces d'alcaloïdes, surtout si l'on a affaire à des quinquinas de médiocre valeur.

plus, et l'huile de schiste en entraîne une proportion encore plus considérable. De là, des différences dans l'aspect des sulfates obtenus; tandis qu'avec le traitement à l'huile de schiste, ils présentent une couleur légèrement grisâtre; l'éther les fournit très-blancs et presque complétement purs.

Lorsque les liquides bouillants ont été ainsi neutralisés, on les filtre à chaud, et même il est prudent, pour éviter qu'une partie des sulfates cristallise dans le filtre, de laver, quelque temps avant la filtration, l'entonnoir avec de l'eau chaude. La filtration s'opère dans un très-petit filtre en papier, dit *rapide*. Si le quinquina à examiner est riche, et même s'il ne contient que huit à dix pour mille de sulfates cristallisables, on voit immédiatement la liqueur se troubler en tombant sur le verre froid, et en l'espace de quelques minutes, quelquefois même de quelques secondes, les parois du verre sont recouvertes de cristaux. Si le quinquina est très-riche, tout le liquide se prend en masse par le refroidissement, tellement la masse de cristaux est considérable.

On laisse alors refroidir la liqueur dans laquelle on a effectué la précipitation, puis on la passe sur un linge, on lave légèrement à l'eau froide les sulfates cristallisables, on presse les cristaux pour enlever l'excès de sulfate d'ammoniaque et de sulfates incristallisables qu'ils renferment, on les détache du filtre, on les sèche et on les pèse.

On reprend la liqueur mère par un excès d'ammoniaque qui précipite tous les alcaloïdes, on sulfate ceux-ci, en ayant soin de conserver la neutralité du liquide, et comme cette opération a été faite à chaud, on laisse de nouveau refroidir. Les derniers sulfates cristallisables se séparent; on les sèche et on les pèse. Leur poids, ajouté au poids précédemment trouvé, donne la teneur du quinquina en sulfates cristallisables. Pour avoir la proportion de sulfate de quinine contenu dans ces sels, il ne reste plus qu'à faire un essai à l'éther, analogue à celui que nous avons décrit dans le traitement des quinquinas par l'huile; seulement, comme il pourrait se faire que l'on eût une proportion de sulfates cristallisables moindre qu'un gramme, on réduit proportionnellement les nombres que nous avons donnés pour l'essai ordinaire. En possédant une pratique suffisante de ce procédé, on peut facilement faire plusieurs analyses de quinquina en un ou deux jours, les opérations que comportent ces différents dosages pouvant être faites simultanément avec soin, sans compromettre les résultats de l'analyse.

IV. — Comparaison des méthodes employées.

Il ne nous reste plus maintenant qu'à comparer ces diverses méthodes analytiques, et à faire ressortir les avantages que présentent quelques-unes d'entre elles. Pour établir plus facilement cette comparaison, nous classerons d'abord tous les procédés indiqués en deux groupes caractérisés : le premier, par l'emploi des acides chlorhydrique et sulfurique pour décomposer les sels organiques dans lesquels les alcaloïdes de quinquina entrent comme bases; le deuxième où, pour atteindre le même résultat, ces acides sont remplacés par la chaux. Dans ce deuxième cas, nous distinguerons les diverses méthodes préconisées par l'usage comme dissolvant des alcalis, après le traitement à la chaux :

1° De l'alcool;
2° De l'éther;
3° Du chloroforme.

Nous formerons ainsi le tableau suivant :

Le quinquina est traité par l'acide.	chlorhydrique	p. Wœhler p. Rabourdin p. Maître.	
	sulfurique.	p. Buchner.	
		p. nouveau. . .	1° *à l'alcool,* 2° *à l'huile de schiste.*
Le quinquina est traité par un lait de chaux, puis par . .	l'alcool	p. Orrillard. p. Soubeiran. p. de Vry.	
	le chloroforme.	p. Carles. p. Baudrimont.	
	l'éther.	p. Glénard et Guillermond. *p. nouveau.*	

Établissant une seconde classification, nous distinguerons tous ces prodés analytiques, suivant le mode de dosage des alcaloïdes : 1° directement; 2° sous forme de sulfates ou de sels bien définis. Au premier groupe appartiennent :

p. Wœhler.
p. Buchner.
p. Rabourdin.
p. Maître.
p. Orrillard.
p. Soubeiran.
p. Glénard et Guillermond.

Dans le deuxième groupe viennent se ranger :

p. Carles.
p. Baudrimont.
p. de Vry,

et nos propres procédés.

Ce dernier groupement nous permettra immédiatement de rejeter de la pratique, d'une façon presque absolue, tous les procédés dans lesquels les auteurs dosent, directement et à la fois, les alcaloïdes du quinquina. On comprend, en effet, facilement qu'en ajoutant à une liqueur acide un excès d'ammoniaque, de soude on de carbonate de soude, on précipite non-seulement les alcalis, mais encore le rouge cinchonique et les résines qui augmentent considérablement les résultats. De plus, en laissant même de côté cette cause d'erreur, on ne dose pas dans ces méthodes la quinine ; or, la valeur d'une écorce ne dépendant justement que du sulfate de quinine qu'elle peut fournir, on est loin d'avoir atteint le but que se propose l'analyse commerciale.

A la vérité, quelques-uns des auteurs nommés ci-dessus ajoutent qu'ils séparent la quinine des autres alcaloïdes, par un lavage à l'éther ; mais, hâtons-nous d'ajouter que pas un d'eux ne précise la dose de ce liquide qu'il faut employer, pas plus que le degré qu'il doit avoir. C'est pourtant là un point d'une importance extrême, car il ne faut pas oublier que si la quinine est très-soluble dans l'éther, il en est de même pour la quinidine et la quinoïdine ; enfin, la cinchonine et la cinchonidine le sont aussi dans une certaine proportion. Personnellement, il m'est arrivé de doser de la quinidine pour de la quinine, en me servant par erreur d'éther à 62° au lieu d'éther à 65°.

Il y a donc, dans tous ces procédés, une grave lacune qui suffit pour expliquer les divergences, quelquefois énormes, dans les résultats obtenus. A côté de cette première cause d'erreur, il faut en adjoindre une seconde, non moins grande, qui repose sur le faible poids de matière première employée dans l'analyse. On a peine, en effet, à concevoir qu'on puisse se proposer de faire une analyse aussi délicate que celle des quinquinas sur 10 grammes de substance (procédés Rabourdin, Maître, Orrillard, Soubeiran, Glénard et Guillermond). Un exemple fera mieux comprendre, je suppose, la justesse de notre observation. Supposons, en effet, qu'on ait à déterminer les alcaloïdes d'un quinquina contenant 10 p. 1,000 de sulfates cristallisables et 4 p. 1,000 de sulfate de quinine ; l'analyse sur 10 grammes donnera :

0,100 sulfate total.
0,040 sulfate de quinine.

Or, pour séparer ces 0,040 de quinine, il faudrait ajouter à la totalité des sulfates, environ 0 gr. 600 d'éther, c'est-à-dire, au maximum, un centimètre

cube d'éther, puis filtrer et déterminer les insolubles (1). — Bien habile serait l'opérateur qui ferait une telle manipulation ! De tels exemples se passent de commentaires et montrent combien est impossible l'emploi d'une petite quantité de quinquina pour faire un titrage exact des alcaloïdes, et surtout de la quinine que celui-ci contient. Du reste, M. de Vry, dans les procédés qu'il préconise pour la séparation des divers alcaloïdes les uns des autres, a bien soin de dire que 5 grammes, au moins, d'alcaloïdes sont nécessaires pour effectuer une bonne séparation ; or, ce nombre représente au moins l'emploi de 100 à 200 grammes de quinquina : nous sommes donc encore là bien loin du chiffre si minime de 10 grammes, dont nous parlions tout à l'heure.

Parmi ces procédés, nous devons toutefois faire une exception en faveur de celui de MM. Glénard et Guillermond qui, reposant sur l'emploi de liqueurs titrées très-étendues, peut donner des déterminations exactes, même avec une petite quantité de quinquina. Mais si le procédé ne donne pas, sur ce point, prise à la critique, il n'en est pas de même lorsqu'on examine le principe même de la méthode. MM. Glénard et Guillermond admettent en effet que 10 grammes de quinquina, traités par la chaux, et mis en digestion avec 100 cent. cubes d'éther, n'abandonnent à cet éther que la quinine qu'ils contiennent ; c'est là une opinion tout à fait erronée et complétement en désaccord avec les faits connus. Un pareil volume dissoudra en effet, non-seulement la quinine, mais encore la quinidine, la quinoïdine et même la cinchonine et la cinchonidine ainsi que les résines (2) ; on dosera donc forcément tous ces alcaloïdes, à la fois, à l'aide de la liqueur d'acide oxalique. Si le quinquina est très-riche, les alcaloïdes ne s'y dissoudront peut-être pas complétement, ce qui constituera une nouvelle chance d'erreur. Pour toutes ces raisons, le procédé Glénard et Guillermond doit être rejeté de la pratique ; car, dans quelques cas seulement, il pourra donner des renseignements exacts, et encore ces résultats, comme nous l'avons fait remarquer, ne s'appliqueront-ils qu'à la totalité des alcaloïdes.

Il ne reste donc plus en présence, au point de vue d'une discussion

---

(1) Cet exemple est encore des plus favorables aux auteurs désignés ; que deviendraient, en effet, les chiffres que nous avons cités, pour un quinquina gris contenant, par exemple, 6 p. 1,000 de sulfates cristalisables et 0,75 de sulfate de quinine ?

(2) La meilleure preuve que nous puissions donner à l'appui de cette opinion, c'est notre troisième procédé de dosage dans lequel nous obtenons, non-seulement du sulfate de quinine, mais encore les sulfates de tous les alcaloïdes du quinquina. — Aussi dosons-nous la quinine dans ces sulfates par notre procédé habituel.

sérieuse, comme nous le disions dès les premières pages de cette thèse, que les procédés de MM. Carles, Baudrimont et de Vry, procédés que nous comparerons maintenant aux nouvelles méthodes que nous avons décrites.

Si l'on se reporte au premier tableau synoptique que j'ai donné au commencement de ce chapitre, on voit que dans les procédés de MM. Carles, Baudrimont et de Vry, ainsi que dans celui que j'ai décrit en dernier lieu, le quinquina est d'abord traité par un lait de chaux, puis par un dissolvant. Que ce dissolvant soit l'alcool, l'éther ou le chloroforme, ce qu'il y a de certain, c'est qu'il est nécessaire d'en employer une grande quantité pour enlever les alcaloïdes du quinquina et épuiser celui-ci complétement.

M. Baudrimont l'a fort bien remarqué en introduisant une modification importante et indispensable dans le procédé de M. Carles, modification qui consiste dans l'emploi d'une plus grande quantité de chloroforme, et surtout dans un lavage méthodique et plus long du quinquina, au moyen du dissolvant. M. de Vry l'a aussi constaté, puisqu'il se sert pour laver les écorces en poudre, de l'énorme quantité de deux kilogrammes d'alcool, et moi-même, me basant sur cette observation, je ne fais rien moins que six lavages du quinquina à essayer, en me servant d'un demi-litre d'éther pour chaque opération.

Eh bien, malgré ces quantités considérables de liquide, je pense que, dans certains cas, l'épuisement du quinquina n'est pas complet ; c'est du moins ce que j'ai quelquefois remarqué dans l'emploi de l'éther. Certaines variétés de quinquina, surtout les quinquinas à cinchonine, se gonflent difficilement en présence du lait de chaux et ne se laissent pénétrer ensuite que lentement par le dissolvant ; ainsi, il m'est arrivé, après mes six lavages à l'éther, de laisser séjourner le liquide en contact avec le quinquina : au bout de 24 heures, j'étais très-étonné de constater que le liquide tenait encore des alcaloïdes en dissolution, en proportion assez forte (1). Au contraire, les quinquinas à quinine abandonnent facilement tous leurs alcaloïdes aux dissolvants.

Si, au lieu d'employer la chaux pour décomposer les sels organiques, on emploie, comme je le fais dans les méthodes à l'huile et à l'alcool, une solution étendue d'acide sulfurique, on ne peut avoir aucun doute sur

(1) Il m'est arrivé quelquefois de trouver des différences dans mes résultats en employant la troisième méthode ; mais les résultats obtenus par les deux premiers procédés ont toujours concordé. Aussi, je n'emploie l'analyse à l'éther que lorsque je ne désire avoir qu'une appréciation sommaire, sur la valeur d'un échantillon.

l'issue de l'analyse. Le quinquina, sous l'influence ds l'ébullition, s'imbibe profondément du liquide acide, et deux lavages suffisent presque toujours pour obtenir un épuisement complet, les eaux d'un troisième lavage ne donnant que très-rarement un faible précipité avec l'ammoniaque.

C'est donc un premier et sérieux motif qui nous fait employer de préférence nos deux premières méthodes, quoiqu'elles soient augmentées d'une opération préliminaire.

Un deuxième point sur lequel j'insisterai maintenant, c'est la séparation des résines dans la neutralisation; cette séparation s'impose forcément aux chimistes qui pratiquent cette méthode, comme le font MM. Baudrimont et Carles, mais on est surpris de ne pas la voir employée par M. de Vry. Le chimiste hollandais, après avoir épuisé le quinquina par l'alcool, ajoute un excès d'acide et précipite ensuite par un excès de liquide alcalin ; il doit donc forcément, dans cette opération, précipiter du même coup les résines. Celles-ci, solubles en partie dans l'éther, se retrouvent partiellement dans le dosage des divers alcaloïdes, surtout dans le dosage de la quinoïdine et de la cinchonine, et par conséquent doivent augmenter légèrement les résultats. Il y a donc là une cause d'erreur, faible à la vérité, mais qui, pour certains quinquinas riches en résine, peut être plus considérable.

Mais ce qui différencie surtout mes procédés de ceux de MM. Baudrimont et de Vry, c'est le dosage final des sulfates cristallisables et surtout du sulfate de quinine ; je vais donc insister sur ce dernier point.

MM. Baudrimont et Carles ajoutent, dans leurs analyses, à la liqueur acide provenant du lavage du chloroforme, une quantité suffisante de liqueur ammoniacale étendue pour la neutraliser exactement, puis concentrent la liqueur neutre jusqu'à formation de cristaux. Pour de bonnes variétés de quinquina, le sulfate cristallisé qui prend naissance est évidemment du sulfate de quinine ; mais, si les quinquinas essayés contiennent plus de cinchonine, de quinidine, etc., que de quinine, la cristallisation du sulfate de quinine sera accompagnée de celle des sulfates de quinidine, cinchonine et cinchonidine ; aussi M. Baudrimont ajoute-t-il que les sulfates devront être essayés, et les alcaloïdes séparés par les procédés de M. de Vry. Mais M. de Vry insiste, dans son travail, sur le poids de *cinq grammes d'alcaloïdes*, nécessaire pour obtenir une bonne séparation ; or, le poids des sulfates obtenus dans le procédé de M. Baudrimont est beaucoup plus faible : la méthode de M. de Vry n'est donc pas applicable dans ce cas particulier. C'est, du reste, la seule objection que je me permettrai d'adresser à notre savant professeur ; dans tous les autres cas, le procédé

qu'il préconise sera excellent et sera employé, avec succès, par les pharmaciens désireux de réaliser un essai rapide des écorces de quinquina qu'ils achètent.

Quant aux procédés de M. de Vry pour séparer les divers alcaloïdes, ils sont les seuls vraiment scientifiques qui aient été proposés pour arriver à ce but ; mais ils sont très-délicats et surtout très-longs à mettre en pratique. De plus, dans le cas de mauvaises écorces, le dosage des faibles quantités de quinine qui s'y trouvent est difficile et un peu incertain ; l'éther doit entraîner, dans le lavage du précipité basique, beaucoup plus de quinidine que dans les cas ordinaires ; la proportion de solution alcoolique d'iode qu'il faut ajouter pour précipiter l'alcaloïde principal, de l'avis même de l'auteur, est difficile à déterminer ; enfin, la précipitation de l'hérapatite doit entraîner, je pense, des résines et peut-être même des traces de quinidine et de quinoïdine. — Pour toutes ces raisons, je crois que les dosages doivent donner des résultats un peu trop élevés.

Tout autres sont les deux méthodes que j'ai décrites, sous le nom de *méthode à l'huile de schiste* et de *méthode à l'alcool*, et dont le principal mérite est, comme je le disais dans mon introduction, d'être un abrégé des procédés actuellement employés dans l'industrie pour extraire, du quinquina, la quinine et les autres alcaloïdes qu'il contient. On a vu, en effet, que dans ce procédé comme dans ceux de MM. Baudrimont et Carles, la quinine et les autres bases sont dosées à l'état de sulfates cristallisables, que ces sulfates étaient débarrassés des résines par la neutralisation, et qu'il était presque impossible de faire une erreur en moins dans le dosage, puisque les eaux-mères de la neutralisation étaient précipitées à nouveau ; le restant des alcaloïdes, repris par une quantité limitée d'acide, cristallise forcément et complétement à l'état de sulfates dans une liqueur occupant seulement un volume de quelques centimètres cubes.

Du reste, les exemples que j'ai donnés et la pratique montrent que la proportion des sulfates de la sulfatation est le dixième environ des sulfates de la neutralisation ; en admettant donc une légère erreur sur les premiers, quoiqu'il n'y ait pas de motif pour que cela arrive, cette erreur n'influerait que bien peu sur le résultat total, et encore moins sur le dosage du sulfate de quinine, puisque nous avons vu que ce sulfate cristallisait toujours en premier lieu (1). — *Les sulfates cristallisables sont donc toujours déterminés rigoureusement dans les deux procédés.*

---

(1) Dans le premier exemple que j'ai donné, en rapportant les résultats à 1,000 de quinquina, on

Le dosage de la quinine est aussi rigoureux que le dosage des sulfates cristallisables, car le poids d'éther à 65° employé est exactement calculé pour dissoudre la quinine et pour ne dissoudre que cet alcali ; s'il y avait en effet un peu de quinidine dissoute, elle cristalliserait, comme je l'ai fait remarquer, au bout de 24 heures et se séparerait ainsi totalement de la quinine. Du reste, ces proportions d'éther sont celles usitées dans le commerce pour s'assurer de la pureté du sulfate de quinine, et elles sont très-voisines de celles employées par M. de Vry, dans ses dosages, puisqu'il traite un gramme d'alcaloïdes par 10 grammes d'éther ; encore doit-on tenir compte de la moindre solubilité de l'alcaloïde incristallisable.

Enfin, le poids du quinquina traité dans mes analyses est assez considérable pour atténuer les faibles erreurs qui pourraient se produire, et il est plus que suffisant pour pratiquer les procédés de séparation de M. de Vry.

Pour toutes ces raisons, je pense que les méthodes nouvelles que j'ai exposées dans cette thèse sont pratiques et rigoureusement exactes, qu'elles peuvent être appliquées avec confiance conjointement avec celles de M. Baudrimont et de M. de Vry, et qu'elles peuvent faire cesser ces erreurs et ces divergences que l'on constate malheureusement, pour diverses analyses d'échantillons identiques, remis dans des mains différentes, erreurs qui discréditent la science et ceux qui la représentent.

V. — Recherche des alcaloïdes dans les vins médicinaux.

Dans certains cas particuliers, le chimiste et le pharmacien peuvent être appelés à rechercher quelle est la proportion d'alcaloïdes qui se trouvent dans un vin médicinal, soit qu'on soupçonne que ce vin ne renferme pas les principes qui doivent y être contenus, soit encore plus souvent qu'on veuille savoir si ces mêmes principes du quinquina sont contenus dans un vin débité comme médicament particulier, ou comme panacée universelle, par des charlatans n'ayant le droit d'exercer, ni la pharmacie, ni la médecine.

---

trouve P = 16,58
P' = 1,33
17,91

Donc en admettant même qu'il n'y ait pas eu de sulfatation, l'erreur ne serait encore que de 1,33 p. 1,000 en sulfates cristallisables, et elle serait représentée, par un chiffre insignifiant, pour le sulfate de quinine.

Ce problème m'ayant été posé deux ou trois fois depuis quelques années, j'ai cru bien faire en terminant cette thèse par la description de la méthode que j'emploie en pareil cas.

On évapore un litre de vin à essayer en présence de 4 à 5 grammes de chaux éteinte jusqu'à consistance d'extrait sec ; on détache avec soin le résidu obtenu et on le met dans un flacon d'un demi-litre ou d'un litre environ. — On ajoute de l'éther et on agite à plusieurs reprises pendant un quart d'heure ; on dissout ainsi tous les alcaloïdes dans l'éther. On décante alors le liquide éthéré, puis on le lave avec un mélange de 5 cent. cubes d'eau et de 5 cent. cubes de liqueur acide centésimale, on forme ainsi des sulfates acides de quinine, cinchonine, etc., avec les bases qu'on recherche dans le vin, si toutefois ce vin renferme du quinquina. En précipitant ensuite ce liquide acide par de l'ammoniaque, de la soude ou du carbonate de soude, les bases se séparent, et on obtient un précipité facile à reconnaître par son aspect floconneux et par sa faible densité. Si on isole ce précipité par filtration, si on le dissout dans une quantité exactement nécessaire d'acide sulfurique pour que le liquide soit neutre, et si on étend d'eau la liqueur, on obtiendra un liquide déviant le plan de polarisation et présentant la fluorescence bleue du sulfate de quinine. Enfin, en suivant une marche analogue à celle indiquée à la fin du chapitre III, on pourrait doser les alcaloïdes contenus dans une quantité déterminée du vin à essayer, d'une manière tout à fait rigoureuse.

Vu :
Permis d'imprimer,
Le Directeur de l'École de Pharmacie,
CHATIN.

Vu :
Permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur
de l'Académie de Paris,
A. MOURIER.



1896 — Paris. Imprimerie Félix Malteste et Ce, rue des Deux-Portes-Saint-Sauveur, 22.